

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе»

(полное наименование выдвигающей организации)

РЕФЕРАТ - ПРЕЗЕНТАЦИЯ

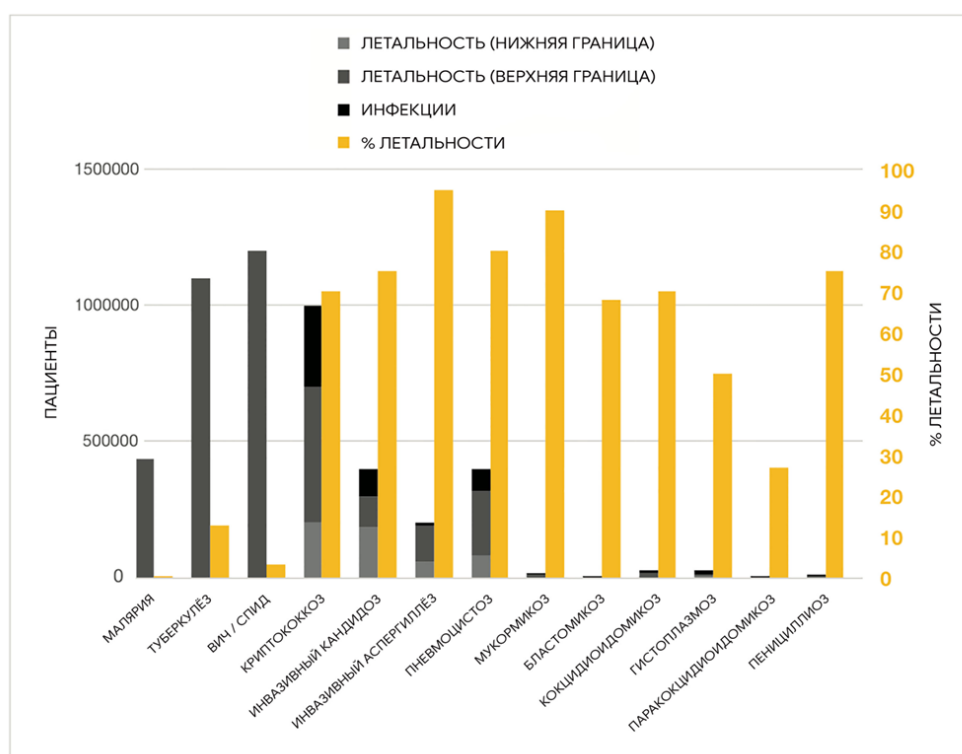
«Разработка методов модификации и исследования противогрибковых антибиотиков»

(полное наименование работы)

№	Ф.И.О. авторов, ученые степени и звания, должности по основному месту работы
1.	Тевяшова Анна Николаевна, доктор химических наук, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе» (руководитель работы)
2.	Ефимова Светлана Сергеевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт цитологии Российской академии наук
3.	Захарова Анастасия Алексеевна, младший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт цитологии Российской академии наук
4.	Моисеенко Елена Игоревна, младший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе»
5.	Омельчук Ольга Александровна, младший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе»

### ***Краткое изложение содержания работы***

Грибковые инфекции поражают более миллиарда человек и являются причиной более 11,5 млн. инфекций, угрожающих жизни, и более 1,5 млн. смертей в год [Biotechn. Bioprocess Engineering, 2019, 24, 436-444]. Особенно уязвимы к инвазивным грибковым заболеваниям люди с ослабленным иммунитетом, в том числе, пациенты с ВИЧ-инфекцией, после трансплантации органов или во время химиотерапии при онкологических заболеваниях. Заболеваемость системными микозами у иммунокомпрометированных пациентов ассоциируется с недопустимо высокими уровнями летальности, достигающими в ряде случаев 70-90%. Фактически столько же людей умирает от 10 наиболее распространенных инвазивных грибковых инфекций как от туберкулеза или малярии (Рис. 1).



*Рис. 2. Ежегодная летальность от грибковых инфекций (по данным Science Translational Medicine, 2012, 4, 165rv13).*

В настоящее время к клиническому применению для лечения инвазивных микозов разрешены всего 4 класса противогрибковых препаратов, при этом до 10-30% клинически значимых грибковых

патогенов резистентны к одному или нескольким классам антифунгальных агентов. Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, объявленная в 2020 году, привела к резкому увеличению случаев назначения антибиотиков для лечения или предотвращения развития бактериальных и грибковых осложнений на фоне вирусной инфекции, что, по общему мнению специалистов, в недалеком будущем приведет к значительному росту числа резистентных штаммов и еще больше обострит проблему резистентности, как к антибактериальным, так и к противогрибковым агентам. В этой связи, особую значимость приобретает разработка инновационных противогрибковых препаратов, характеризующихся более медленным развитием резистентности.

Существует несколько путей решения этой проблемы, среди которых особое место занимает поиск новых и модификация имеющихся антибиотических средств с механизмом действия, изначально предполагающим более медленное развитие резистентности. Значительный интерес в этом плане представляют полиеновые макролиды и липопептиды, мишенью действия которых является мембрана грибковых клеток. Однако высокая токсичность противогрибковых препаратов полиенового ряда является серьезным ограничением их применения в клинической практике. Реализованное исследование было направлено на разработку методов химической модификации макролидов, изучение молекулярных основ биологического действия противогрибковых агентов разных классов, отбор соединений, обладающих улучшенными химиотерапевтическими свойствами, а также поиск низкомолекулярных синергистов порообразующей активности природных полиеновых антибиотиков.

### ***Основная научно-техническая идея***

Уникальность предлагаемого авторами подхода заключается в направленной химической модификации макролидных антибиотиков с

целью увеличения водорастворимости и снижения токсичности, а также прецизионная трансформация взаимодействия антибиотиков с липидным матриксом с помощью малых молекул амфифильной природы, относящихся к нетоксичным растительным метаболитам, с целью создания инновационных лекарственных форм полиеновых антибиотиков.

### ***Описание результатов и их значение для практики***

С целью создания новых средств подавления размножения грибов в организме человека были разработаны методы химической модификации макролидных антибиотиков для поиска среди них соединений, обладающих улучшенными терапевтическими характеристиками, всесторонне изучены биологическая и мембранная активности таких противогрибковых агентов. В результате проведенных работ установлены фундаментальные закономерности структура–активность для разных классов противогрибковых препаратов, что позволило определить наиболее рациональные пути модификации и осуществить синтез серии новых производных. По результатам скрининга на разных моделях найдено новое производное, Амфамид, обладающее более высокой активностью и значительно сниженной токсичностью по сравнению с «золотым стандартом» противогрибковой терапии – амфотерицином В. Проведено исследование молекулярных механизмов действия Амфамида и его аналогов на модельные липидные мембраны, имитирующие мембраны клеток-мишеней. Определены пороговые концентрации действия антибиотиков на липидные бислои различного состава, измерены вольт-амперные характеристики и время жизни одиночных пор, формируемых тестируемыми полиеновыми антимикотиками. Проведены исследования влияния полиеновых антибиотиков на проницаемость липидных везикул для флуоресцентных маркеров. Проведен анализ данных квантово-механических расчетов с целью выявления функциональных групп, определяющих проводимость полиеновых пор.

Для создания прототипов липидных лекарственных форм противогрибковых антибиотиков использован уникальный подход, заключающийся в модуляции взаимодействия антибиотических средств с липидным матриксом клеток-мишеней с помощью низкомолекулярных растительных метаболитов – флавоноидов. Показано, что использование такой комбинации приводит в ряде случаев к снижению действующей концентрации антибиотиков, расширению спектра действия и повышению активности в отношении резистентных патогенных микроорганизмов, что однозначно свидетельствует в пользу перспективности создания комбинированных препаратов.

### ***Объемы внедрения***

Разработан состав готовой лекарственной формы (ГЛФ) Амфамид, подготовлены проекты фармацевтических статей предприятия на субстанцию и ГЛФ Амфамида, утвержденные в ФГБНУ «НИИНА». Оптимизированные технологии получения фармацевтической субстанции и ГЛФ Амфамида оформлены в виде опытно-промышленных регламентов, в соответствии с которыми в ФГБНУ «НИИНА» осуществлена наработка опытных серий ГЛФ Амфамида. По итогам проведенного полного комплекса доклинических исследований Амфамида установлено, что он превосходит по эффективности амфотерицин В при действии на клинически важные грибные патогены, в том числе, резистентные штаммы, при значительно улучшенных фармакологических характеристиках, в частности, сниженной токсичности. Так, значение терапевтического индекса Амфамида в 17 раз превышает значение терапевтического индекса для амфотерицина В (Таблица 1) [Tevyashova A.N. et. al. ACS Infect. Dis. 2020, V. 6, P. 2029–2044]. На основании полученных результатов исследования, можно сделать заключение, что препарат Амфамид превосходит по активности препарат Амфотерицин В

при действии на клинически важные грибные патогены при значительно улучшенных фармакокинетических характеристиках.

*Таблица 1. Сравнение эффективности и токсичности Амфотерицина В и Амфамида.*

Препарат	ED <sub>50</sub> (мг/кг)*	LD <sub>50</sub> (мг/кг)	Терапевтический индекс (LD <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub> )
Амфотерицин В	1.08	2.6	2.4
Амфамид	0.33	13.8	41.8

\**Candida albicans* 14053 ATCC. ED<sub>50</sub> – доза вещества, которая обеспечивает требуемый результат у 50% используемых в эксперименте животных; LD<sub>50</sub> (полулетальная доза) – средняя доза вещества, вызывающая гибель половины животных испытываемой группы.

***Достигнутый экономический и/или социальный эффект от внедрения***

По результатам проекта опубликовано 28 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, получено два патента РФ на изобретение, подана одна заявка на изобретение. Разработанный в рамках реализации проекта препарат Амфамид рекомендован для проведения клинических исследований для лечения системных микозов у иммунокомпрометированных пациентов. В результате реализации проекта подготовлены основные документы, необходимые для представления в уполномоченные органы на получение разрешения на проведение клинических исследований лекарственного средства в соответствии с действующей редакцией Федерального закона Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». В случае успешного проведения клинических испытаний на рынке появится новый высокоэффективный препарат для лечения системных микозов, что позволит повысить эффективность терапии этой группы социально опасных заболеваний, улучшить качество жизни населения, снизить затраты государства на лекарственное обеспечение.